

Een klinische resultaten studie om de effecten van IL-6 receptor blokkade met tocilizumab (TCZ) te evalueren in vergelijking met etanercept (ETA) op de hoeveelheid cardiovasculaire events in patiënten met matige to ernstige reumatoïde arthritis (RA).

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om patiënten die met TCZ of met ETA zijn behandeld op prospectieve wijze te vergelijken met betrekking tot de eerste incidentie van elke component van een combinatie van ernstige cardiovasculaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39743

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENTRACTE

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

ontsteking van het synovium in gewrichten, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche
Overige ondersteuning: Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculaire events, etanercept (ETA), reumatoïde arthritis (RA), tocilizumab (TCZ)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit uitkomst gedreven onderzoek zal doorgaan tot 131 vastgestelde eindpuntgebeurtenissen zijn bevestigd. Het einde van het verzamelen van gegevens voor de studie zal optreden wanneer de laatste patiënt, laatste bezoek (LPLV) optreedt. De LPLV is ofwel de datum van de laatste patiënt bezoeken, of de datum waarop de laatste gegevens van de laatste patiënt, die nodig zijn voor statistische analyse, worden ontvangen, welke als laatst is.

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn een belangrijke oorzaak van overlijden bij patiënten met reumatoïde arthritis (RA), waarbij hartaanvallen en beroertes vaker en op jongere leeftijd voorkomen bij patiënten met RA dan bij mensen zonder RA. Effectieve behandeling van RA zou het risico van een hartaanval of een beroerte kunnen verminderen.

Het is niet bekend of de langetermijnbehandeling met tocilizumab van invloed is op het optreden van hart- en vaatziekten. Dit zal het eerste gecontroleerde

onderzoek zijn van een behandeling voor RA waarbij de invloed van de behandeling van de ziekte en de cholesterolniveaus op het risico van hart- en vaatziekten wordt bekeken.

Het ENTRACTE-onderzoek zal de effecten van tocilizumab vergelijken met etanercept voor wat betreft het optreden van hart- en vaatziekten, waaronder hartaanvallen, beroertes en overlijden door hart- en vaatziekten.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om patiënten die met TCZ of met ETA zijn behandeld op prospectieve wijze te vergelijken met betrekking tot de eerste incidentie van elke component van een combinatie van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (MACE):

- *Cardiovasculair overlijden
- *Niet-fataal myocardinfarct
- *Niet-fatale beroerte als gevolg van atherotrombose

De secundaire doelstelling van deze studie is om de effecten te onderzoeken van TCZ vergeleken met die van ETA op:

- *De tijd tot de eerste incidentie van een uitgebreid samengesteld cardiovasculaire eindpunt, met toevoeging van niet-electieve coronaire revascularisatieprocedures en ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris.
- *Elk van de afzonderlijke componenten van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte als gevolg van atherotrombose.

Onderzoeksopzet

Patiënten met een onvoldoende respons op niet-biologische en biologische DMARD*s worden in een 1:1 verhouding aan één van de volgende 2 groepen gerandomiseerd:

- * TCZ 8 mg/kg, met of zonder niet-biologisch DMARD, elke 4 weken door middel van een intraveneus infuus toegediend
- * ETA 50 mg wekelijks, subcutaan (SC) geïnjecteerd met of zonder niet-biologisch DMARD, gegeven via subcutane zelftoediening

Na randomisatie krijgen de patiënten die zijn toegewezen aan TCZ onderzoeksmedicatie maandelijks door de onderzoeksmedewerkers medicatie toegediend per infuus. Patiënten die zijn gerandomiseerd aan ETA mogen zich hun wekelijks SC injecties zelf toedienen nadat ze dat van de onderzoeksmedewerkers hebben geleerd.

De patiënten zullen maandelijks worden beoordeeld, op cardiovasculaire voorvallen. Bovendien worden patiënten 1 maand en 3 maanden na randomisatie en daarna elke 3 maanden tot en met jaar 3 en verder elke 6 maanden in jaar 4 op andere veiligheidsparameters (bijvoorbeeld algemene bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden) beoordeeld.

Patiënten kunnen tijdens de studie overstappen op een andere RA therapie als de onderzoeker dat goed acht, maar ze zullen zonder onderbreking elke 6 maanden voor het resterende deel van het onderzoek op de eindpunt CV-voorvallen, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen van bijzonder belang beoordeeld blijven worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in de TCZ of ETA groep: TCZ 8 mg/kg, met of zonder niet-biologisch DMARD, elke 4 weken door middel van een intraveneus infuus toegediend ETA 50 mg wekelijks, subcutaan (SC) geïnjecteerd met of zonder niet-biologisch DMARD, gegeven via subcutane zelftoediening. Na randomisatie krijgen patiënten in de TCZ groep elke maand een intraveneus infuus toegediend door het studiepersoneel. Patiënten in de ETA groep mogen zelf iedere week hun eigen subcutane injectie doen, nadat ze daarin getraind zijn door studiepersoneel. Patiënten kunnen overstappen op een andere RA therapie na goedkeuring van de onderzoeker. Maar patiënten in de ETA groep mogen de eerste 3 jaar na randomisatie niet overstappen naar commerciële TCZ. Onafhankelijk van de behandeling zullen alle patiënten die actief deelnemen aan de studie gedurende de hele studietijd elke maand onderzocht worden op cardiovasculaire voorvallen. Patiënten die niet langer actief willen deelnemen aan de geplande studie visites maar wel willen blijven deelnemen aan de trial, zullen opnieuw toestemming moeten geven voor jaarlijkse controle op cardiovasculaire voorvallen per telefoon. Deze patiënten zullen niet langer de studie medicijnen ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Net als met alle medicijnen kunnen er bijwerkingen optreden.

De bloedmonsters zullen worden genomen met een injectienaald. Dit kan pijn of blauwe plekken veroorzaken, of u duizelig laten voelen.

Mogelijke risico's van behandeling met tocilizumab: risico van ernstige reactivatie van hepatitis B infectie, risico op kanker, infuus- en allergische reacties, problemen met het zenuwstelsel, perforatie van het darmstelsel, bloedproblemen, veranderingen in de leverfunctietesten en verhoogde cholesterolgehalten.

Mogelijke risico's van behandeling met etanercept: risico van ernstige reactivatie van hepatitis B infectie, risico op kanker, allergische reacties, problemen met het zenuwstelsel, bloedproblemen, hartverlamming, psoriasis, reacties van het afweersysteem en reacties op de plaats waar de injectie wordt gegeven

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patienten met RA > 6 maanden durend op het moment van de baseline visite. RA moet zijn gediagnostiseerd volgens de 1987 American College of Rheumatology (ACR; eerder genoemd American Rheumatism Association) criteria.
2. Onvoldoende reactie op minstens een niet biologische DMARD.
3. Het hebben van een CRP > 0.3 mg/dL bij screening of op de baseline visite.
4. Medicatie ontvangen op een outpatient basis.
5. Gezwollen gewrichts meting (SJC) groter of gelijk aan 8 (66 joint count) en gevoeligheids gewricht meting (TJC) groter of gelijk aan 8 (68 joint count) bij screening of op de baseline visite.
6. Mannen of vrouwen, leeftijd * 50 jaar.
7. Aanwezigheid van 1 of meer Coronaire Hart Ziekte (CHD) risico factoren, waarbij

ingesloten:

- * roken van sigaretten (op dit moment).
 - * Hypertensie (BP $\geq$ 140/90 mm Hg of antihypertensie medicatie).
 - * Laag HDL cholesterol (HDL $<$ 50 mg/dL voor vrouwen; HDL $<$ 40 mg/dL voor mannen).
 - * Familie geschiedenis van vroegtijdige CHD (CHD in eerstegraads mannelijk familielid $<$ 55 jaar; CHD in eerstegraads vrouwelijk familielid $<$ 65 jaar).
 - * Diabetes
 - * Aanwezigheid van extra articulaire ziekte geassocieerd met RA (e.g., rheumatoide nodulen, tweedegraads Sjogren's syndrome, serositis, rheumatoide longziekte/ interstitiele long ziekte, vasculitis, ontstekende peripherele neuropathie, of scleritis/ episcleritis) ;* geschiedenis van minstens 1 van de volgende:
 - o Myocard infarct
 - o Beroerte van atherothrombotische oorsprong
 - o Coronaire revascularizatie procedure
 - o Ziekenhuisopname voor onstabiele angina
 - * De aanwezigheid van minstens 1 van de volgende klinische atherosclerotische ziekten die een hoog risico voor coronaire hart ziekte met zich meebrengen (CHD):
 - o klinische CHD
 - o Symptomatische carotide arterie ziekte
 - o Periphere arterie ziekte
 - o Abdominaal aortisch aneurysme;
8. Op het moment van randomizatie, gestopt zijn met:
* infliximab, adalimumab, golimumab, of certolizumab voor * 4 weeks

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ernstige operatie (inclusief operatie aan de gewrichten of coronaire revascularizatie) binnen acht weken voor de screening of een geplande ernstige operatie binnen een jaar vanaf de baseline.
2. Rheumatische autoimmuun ziekte anders dan RA, inclusief systemische lupus erythematosus (SLE), Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), scleroderma of varianten, en polymyositis. Patienten met systemische betrokkenheid secundair tot RA (e.g., vasculitis, pulmonaire fibrosis) en secundair Sjögren's syndroom, en/of nodulosis met RA zijn toegestaan (zie Inclusie #7). Patienten met Felty's syndroom zijn niet toegestaan.
3. Geschiedenis van of huidige ontstekings gewrichts ziekte anders dan RA (e.g., tophaceous rheuma, reactieve arthritis, psoriatische arthritis, seronegatieve spondyloarthropathie, de ziekte van Lyme, pseudorheuma, arthropathie of ontstoken darm ziekte)
4. geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties voor menselijke of murine monoclonale antilichamen.
5. Huidig of eerder (in de afgelopen 3 maanden) bewijs van serieus ongecontroleerde concomitante cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte (MI, revascularizatie, ischemische beroerte, transient ischemische attack, of acuut coronair syndroom)
6. Huidig of eerder (in de afgelopen 2 jaar) bewijs van serieus ongecontroleerde concomitant pulmonaire (inclusief obstructieve pulmonair ziekte), nier, lever, endocriene (inclusief

ongecontroleerde diabetes mellitus) of gastrointestinale ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-04-2012
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enbrel
Generieke naam:	Etanercept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RoActemra
Generieke naam:	Tocilizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

7 - Een klinische resultaten studie om de effecten van IL-6 receptor blokkade met toc ... 25-05-2025

Datum:	05-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-020065-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01331837
CCMO	NL36154.048.11